

Aus der Frauenklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. R. Kepp

**PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN
DES EISENSTOFFWECHSELS
IN DER SCHWANGERSCHAFT**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Klaus-Dietrich Graf
aus Bitterfeld/Sachsen

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545914_0041

Aus der Frauenklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. R. Kepp

**PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN
DES EISENSTOFFWECHSELS
IN DER SCHWANGERSCHAFT**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Klaus-Dietrich Graf
aus Bitterfeld/Sachsen

Gießen 1971



Dekan: Prof. Dr. H. G. Lasch
Referent: Priv.-Doz. Dr. C.-F. Michel
Korreferent: Prof. Dr. L. Róka

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Einführung	1
1.2 Fragestellung	2
2. METHODIK	4
2.1 Einführung	4
2.2 Auswahl der Probandinnen	4
2.3 Die Bestimmung der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens	5
2.31 Prinzip	5
2.32 Intravenöse Eisenbelastung	5
2.33 Berechnung der Stoffwechselgrößen	6
2.4 Die Bestimmung des Eisengehaltes im Serum	8
2.41 Prinzip	8
2.42 Reagenzien und Geräte	9
2.43 Arbeitsweise	10
2.5 Die Blutentnahme	14
3. ERGEBNISSE	15
3.1 Vorbemerkung	15
3.2 Hämoglobin- und Serumeisenkonzentration	15
3.3 Das Verhalten der Stoffwechselstandardgrößen des Serumeisens in der Gravidität	18
3.31 Eliminationshalbwertszeit, Eliminationskonstante, leicht austauschbarer Pool und Transfer	19
3.32 Verteilungsvolumen und Clearance totalis	21
3.4 Schlußbemerkung	22

	Seite
4. DISKUSSION	23
4.1 Die Hämoglobinkonzentration in der Schwangerschaft nach dem Schrifttum und eigene Ergebnisse	23
4.2 Das Verhalten der Serumeisenkonzentration in der Schwangerschaft nach dem Schrifttum und eigene Ergebnisse	25
4.3 Die Aktivität des Eisenstoffwechsels im untersuchten Schwangeren-Kollektiv	29
5. ZUSAMMENFASSUNG	33
6. LITERATURVERZEICHNIS	35

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

Der Eisenstoffwechsel während der Gravidität und die besonderen Anforderungen, die an ihn in der Zeit der Gestation gestellt werden, sind seit zwei Generationen Gegenstand der Forschung. Schwangerschaftsbedingte Eisenmangelzustände sind seitdem ein geläufiges Phänomen. Ihre Auswirkungen auf den mütterlichen Organismus waren schon lange Zeit vor der Entdeckung des Eisens im Serum durch die Franzosen FONTÈS und THIVOLLE (1925, 25) bekannt. So haben bereits um 1850 GUSSEROW und NASSE (40) darauf aufmerksam gemacht, daß die Gravidität eine besondere Belastung für das erythropoetische System der Frau darstellt. Die Erkennung von Kausalzusammenhängen war jedoch erst möglich geworden, nachdem WARBURG und KREBS (1927, 79) eine praktikable Methode zur quantitativen Bestimmung des Serumeisens ausgearbeitet hatten und von ARINKIN (2) im Jahre 1929 die Sternalpunktion eingeführt worden war. Damit waren die Voraussetzungen für die moderne klinische Eisenstoffwechselforschung geschaffen, die HEILMEYER und PLÖTNER 1937 mit ihrem Standardwerk "Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit" (46) begründet haben.

Die sprunghafte Entwicklung der Hämatologie hat in den letzten vier Jahrzehnten zwangsläufig auch zu neuen Erkenntnissen auf dem Gebiete der Regulation des Eisenhaushaltes während der Gravidität geführt. Dennoch sind bis heute einige Fragen - die beispielsweise die Eisenabsorption betreffen - unbeantwortet geblieben. Die zahlreichen Beiträge, die bis in die jüngste Zeit hinein zur Morphologie der Schwangerschaftsanämien (21, 26, 42, 50, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61) und zur Physiologie (5, 9, 64) und Pathophysiologie (4, 23, 41, 44, 49, 51, 66, 71, 72, 77) des Eisenstoffwechsels in der Schwangerschaft geliefert wurden, legen ein beredtes Zeugnis ab von der Bedeutung, die diesem Problem auch heute noch zukommt.

1.2 Fragestellung

Für die Untersuchung des Eisenstoffwechsels unter den verschiedensten Fragestellungen stehen im wesentlichen drei Verfahren zur Verfügung:

(1) Die Bestimmung der intestinalen Eisenabsorption:

Sie bildet seit langer Zeit die Grundlage für Bilanzuntersuchungen. Seitdem 1942 mit dem Radioeisen-Erythrozyten-Inkorporationstest erstmals nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden bei Eisenbilanzuntersuchungen angewendet worden waren, wurde hierfür in der Gravidität neuerdings besonders der ^{59}Fe -Resorptions-Gesamtkörperretentions-Test (HEINRICH, 43, 44, 45) eingesetzt. Bei dieser Methode wird eine Testdosis $^{59}\text{Fe}^{++}$ peroral appliziert und anschließend die Absorption aus dem Darmlumen gemessen.

Neben aufwendigen chemischen Bilanzuntersuchungen - einschließlich der heute umstrittenen (24, 43) Postabsorptions-Serumeisenkonzentrations-Kurven - kann die Absorptionsrate oral verabreichten Eisens ($^{56}\text{Fe}^{++}$) nach dem von DOST (12, 13, 14, 15, 16, 33) inaugurierten "Gesetz der korrespondierenden Flächen" auch ohne Anwendung des radioaktiven Isotops bestimmt werden, indem man die Flächenintegrale unter den Konzentrationsverlaufskurven nach enteraler und parenteraler Applikation zueinander in Beziehung setzt.

(2) Die Erfassung von Stoffwechselgrößen durch parenterale Verabfolgung radioaktiven Eisens ($^{59}\text{Fe}^{++}$):

Dabei wird eine so kleine Menge des Isotops intravenös injiziert, daß das Fließgleichgewicht im Blut dadurch nicht gestört wird (41, 52, 54). Die gemessene Aktivitätsabnahme im Plasma erlaubt die Berechnung einer Anzahl kinetischer Daten, mit Ausnahme des Transfers, der erst nach zusätzlicher Bestimmung der Serumeisenkonzentration errechnet werden kann.

(3) Die Ermittlung ferrokinetischer Daten mit Hilfe intravenöser Eisenbelastung nach dem von DOST (12, 16, 17, 18, 19, 34, 70) angegebenen Verfahren:

Bei dieser Methode wird eine - in Relation zum Körpergewicht - genau abgemessene Menge inaktiven Eisens ($^{56}\text{Fe}^{++}$) intravenös injiziert. Der Serumeisenspiegel wird dadurch erhöht und das Fließgleichgewicht folglich gestört. Aus den resultierenden gesetzmäßig exponential abfallenden Konzentrationsverlaufskurven lassen sich eine Reihe von wichtigen Stoffwechselstandardgrößen - einschließlich des Transfers - berechnen.

Ferrokinetische Untersuchungen mit dem Verfahren nach DOST wurden bisher bei Kindern und Erwachsenen außerhalb der Gravidität durchgeführt. Über intravenöse Belastungsversuche mit inaktivem Eisen während der Schwangerschaft liegen noch keine Mitteilungen vor. Es schien daher angezeigt, mit Hilfe dieses Verfahrens das Verhalten der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens unter den Bedingungen der Gestation zu untersuchen.

2. METHODIK

2.1 Einführung

Seit den Arbeiten von WARBURG und KREBS aus dem Jahre 1927 (79) wurde die Methode der quantitativen Serumeisen-Bestimmung in zahlreichen Publikationen (24, 46, 77, 80) modifiziert. Die Entwicklung führte von einer aufwendigen chemischen Analyse zu der heute weit verbreiteten photometrischen Bestimmungsmethode mit standardisierten Reagenzien-sätzen. Durch die Einführung chemischer Mikrolitermethoden (8, 29, 30, 32, 63, 65) wurde ferner die Möglichkeit eröffnet, häufige Blutentnahmen ohne nennenswerte Beeinträchtigung der Versuchspersonen vorzunehmen. Die Durchführung und Reproduzierbarkeit stoffwechselkinetischer Untersuchungen haben durch diese Methoden eine wesentliche Vereinfachung erfahren.

2.2 Auswahl der Probandinnen

Die vorliegenden Untersuchungen wurden bei 24 Schwangeren im Alter von 17 bis 41 Jahren (Durchschnittsalter 27,5 Jahre) durchgeführt. Bei den aus der Sprechstunde für Schwangere der Universitäts-Frauenklinik in Gießen ausgewählten klinisch gesunden Probandinnen bestand eine intakte Gravidität in der 26. bis 38. Schwangerschaftswoche. Gegenstand der Untersuchungen war der physiologische, therapeutisch unbeeinflusste Eisenstoffwechsel in der Gravidität. Probandinnen mit pathologischem Schwangerschaftsverlauf (Blutung in der Gravidität, Gestose, Rhesus-Sensibilisierung) und solche, bei denen eine Eisensubstitution stattgefunden hatte, wurden daher nicht erfaßt. Zum Vergleich des Eisenstoffwechsels während und außerhalb der Gravidität wurden ferrokinetische Untersuchungen außerdem bei elf Probandinnen im Alter von 22 bis 49 Jahren (Durchschnittsalter 38,8 Jahre) angestellt, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Gravidität nicht nachweisbar war. Es handelt sich bei diesem Kollektiv um stoffwechselgesunde Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik in Gießen mit einem stabilen Zyklus und Menstruationsblutungen von durch-

schnittlicher Dauer und Intensität.

2.3 Die Bestimmung der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens

2.31 Prinzip

Die Ermittlung der Stoffwechselgrößen des Eisens erfolgte nach dem von DOST (12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 28, 34) entwickelten Verfahren. Bei dieser Methode wird der steady state (Fließgleichgewicht) durch einmalige intravenöse Applikation einer genau abgemessenen Menge inaktiven Eisens (Fe^{56}) gestört. Nach Erreichen des Diffusionsgleichgewichtes im Verteilungsraum fällt die Serumeisenkonzentration gesetzmäßig exponential ab. Die so erhaltene Eliminationskurve ergibt im semilogarithmischen Raster eine Gerade. Sie nähert sich allmählich wieder dem ursprünglichen Fließgleichgewicht des Eisens. Aus dem Kurvenverlauf lassen sich die interessierenden kinetischen Daten - Eliminationshalbwertszeit (t_{halb}), Eliminationskonstante (k_2), Verteilungsvolumen (V_v), Pool (P_l), Transfer (T_f) und totale Clearance (Cl_{tot}) - graphisch bzw. rechnerisch ermitteln.

2.32 Intravenöse Eisenbelastung

Nach einer Blutentnahme zur Bestimmung des steady state (Ausgangswert, y^*) wurde den Probandinnen 70 μg Ferronascin (Natrium-di- $[\alpha, \gamma$ - dihydroxy- β , β - dimethylbutyrato] - ferrat, Hoffmann - La Roche AG) pro kg Körpergewicht zügig in eine Handrückenvene injiziert. In Zeitabständen von 25, 30, 35 und 45 Minuten nach der Injektion wurde dann, zumeist aus der Vena mediana cubiti des anderen Armes, Blut abgenommen und die Serumeisenkonzentration (y_t) in den einzelnen Blutproben bestimmt. Zur Vermeidung orthostatischer oder reaktiver Kreislaufveränderungen erfolgte die Durchführung der Versuche im Liegen. Um im Hinblick auf den circadianen Rhythmus (48, 75, 76, 77, 81) des Serumeisens einheitliche Voraussetzungen zu schaffen, wurden alle Belastungsversuche

zwischen 9⁰⁰ und 11⁰⁰ Uhr vormittags durchgeführt.

2.33 Berechnung der Stoffwechselgrößen

Grundlage für die Berechnung der hier interessierenden Stoffwechselgrößen ist der gesetzmäßige Abfall der Serumeisenkonzentration nach intravenöser Eisenbelastung. Der Ausgangswert im steady state (y^*) muß daher von den gefundenen Konzentrationswerten (y_t) subtrahiert werden ($y_t - y^*$).

Die Eliminationshalbwertszeit (t_{halb}) läßt sich graphisch und rechnerisch leicht ermitteln. GLADTKE (31) definiert diese in ihrer Dimension leicht faßliche Stoffwechselstandardgröße als "ein Maß für die Summe aller den betreffenden Stoff eliminierenden Leistungen des Organismus". Aus der Eliminationshalbwertszeit kann die Eliminationskonstante k_2 (Turnover-Konstante) nach der Formel

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{\text{halb}}} \quad (1)$$

errechnet werden.

Sie ist Ausdruck der Umsatzgeschwindigkeit in der Zeiteinheit (Eliminationsgeschwindigkeit) eines Metaboliten oder einer körperfremden Substanz. Die Elimination in ihrer Gesamtheit wird durch die totale Clearance wiedergegeben:

$$Cl_{\text{tot}} = k_2 \cdot V_v \quad (2)$$

Definitionsgemäß handelt es sich dabei um das Plasmavolumen, das in der Zeiteinheit durch die Summe aller Eliminationsvorgänge von einem zugeführten Stoff befreit wird.

Verlängert man die Eliminationsgerade bis zum Zeitpunkt $t = 0$, so erhält man die fiktive Anfangskonzentration $y_0 - y^*$, die für die Berechnung der folgenden Stoffwechselkonstanten benötigt wird. Es handelt sich hierbei um einen fiktiven Wert, weil nach rascher intravenöser Injektion zum Zeitpunkt $t = 0$ die Verteilungsvorgänge noch nicht abgeschlossen sein können.

Der Quotient aus injizierter Dosis (D) der zu untersuchenden Substanz

und ihrer fiktiven Anfangskonzentration ($y_0 - y^*$) entspricht dem Verteilungsvolumen:

$$V_v = \frac{D}{y_0 - y^*} \quad (3)$$

Multipliziert man das Verteilungsvolumen mit dem Ausgangswert im steady state, so erhält man den leicht austauschbaren Pool nach der Gleichung

$$Pl = \frac{D \cdot y^*}{y_0 - y^*} \quad (4)$$

Damit ist der Gesamtbestand des untersuchten Metaboliten im Verteilungsvolumen mathematisch formuliert. Eine weitere, sehr wesentliche Stoffwechselstandardgröße ist der Transfer (turnover), der sich aus dem Produkt von Eliminationskonstante und Pool analog der Gleichung

$$Tf = \frac{D \cdot y^* \cdot k_2}{y_0 - y^*} \quad (5)$$

ermitteln läßt. Als ein Maß für die Größe des metabolischen Durchflusses gibt der Transfer Auskunft über "diejenige Menge des untersuchten Stoffes, die im steady state dem Pool linear zufließt bzw. in gleicher Größe exponential eliminiert wird" (RIND, 70).

Die Ableitung der Gleichungen 1 - 5 kann den zitierten Arbeiten von DOST, GLADTKE und RIND entnommen werden. In der nachfolgenden Tab. 1 sind nochmals die Stoffwechselkonstanten, ihre mathematische Definition, ihre Dimension und die in der Literatur angegebenen Normalbereiche zusammengefaßt.

Eliminations- halbwertszeit	Eliminations- konstante	Verteilungs- volumen	Pool	Tracer	Integration totalis
$t_{1/2b}$	k_d	V_d	P_1	I_d	$D \cdot t_{0.95}$
—	$\frac{\ln 2}{t_{1/2b}}$	$\frac{D}{(y_0 - y^*) \cdot k_d}$	$\frac{D \cdot y^*}{(y_0 - y^*) \cdot k_d}$	$\frac{D \cdot y^* \cdot k_d}{(y_0 - y^*) \cdot k_d}$	$\frac{D \cdot k_d}{(y_0 - y^*) \cdot k_d}$
h	h^{-1}	ml/kg	$\mu g/kg$	$\mu g \cdot kg \cdot h$	$l \cdot h^{-1}$
$t_{1/2} = 2,4$	$0,29 = 0,11$	$36,4 = 45,0$	$30,6 = 45,0$	$18,1 = 27,1$	$0,60 = 1,40$

Tabelle 1

2.4 Die Bestimmung des Eisengehaltes im Serum

2.41 Prinzip

Die quantitative Bestimmung des Serumeisens erfolgte nach der Bathophenanthrolin-Methode als photometrische Analyse im Mikroliterbereich (8,65, 80). Das im Serum an Transferrin gebundene Eisen wird in einem schwach sauren (pH 5,5) Natrium-Phosphat-Puffer aus seiner Eiweißbindung abgespalten. Das Serumeiweiß bleibt dabei in Lösung. Eine Deproteinisierung erübrigt sich somit bei dieser Methode. Nach Reduktion mit Natrium-ascorbat bilden die Eisen-II-Ionen mit dem spezifischen Eisen-Farbreakenz Bathophenanthrolin einen rotgefärbten Chelatkomplex. Die Eisenkonzentration ist der Farbintensität bzw. dem Absorptionsvermögen der Lösung direkt proportional und somit photometrisch bestimmbar.

2.42 Reagenzien und Geräte

Die Eisenbestimmungen wurden mit dem Merckotest-Reagenziensatz "Eisen" (E. Merck AG., Darmstadt, Art.Nr. 3307) durchgeführt, der folgende Reagenzien in gebrauchsfertiger Form enthält.

Pufferlösung:	0,4 M Natriumphosphat, pH 5,5
Farbreagenz:	$6,8 \times 10^{-4}$ M Bathophenanthrolindisulfon- säure Dinatriumsalz, 0,4 M Natriumphosphat-Puffer, pH 5,5
Reduktionsmittel:	Natriumascorbat (in kristalliner Form)
Eisenstandardlösung:	1,0 μ g Eisen pro ml

Für die Mikroliteranalysen wurde eine Gerätekombination des Mikroliter-Systems Eppendorf (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH., Hamburg, System AV 521 MV) ausgewählt. Im einzelnen kamen dabei folgende Geräte zur Anwendung:

Reaktionsgefäße aus Polypropylen mit angesetzter Verschlußkappe (Fassungsvermögen max. 1,4 ml),

Mikro-Pipette Marburg (Kolbenhubpipette) mit aufsteckbaren Kunststoffspitzen,

Mikrozentrifuge mit einer Drehzahl von ca. 16000 U/min.,

Rotationsmischer und

Thermostat mit Wechselaufsatz für 24 Reaktionsgefäße.

Die photometrischen Bestimmungen wurden mit dem Photometer EPPENDORF 1101 M unter Verwendung der monochromatischen Glasfilterkombination Hg 546 nm (entsprechend dem Absorptionsmaximum des Farbkomplexes im Grünbereich) durchgeführt. Zur Aufnahme der Meßlösung dienten Absaug-Mikroküvetten mit 2 mm lichter Weite, einer Schichtlänge von 10 mm und einer Füllmenge von etwa 200 μ l. Die Entleerung der Küvetten erfolgte über eine Schlauchverbindung mit einer Spezialabsaugpumpe des Eppendorf-Mikroliter-Systems.

Die Berechnung der Stoffwechselstandardgrößen des Serumeisens wurde mit einem Tischcomputer (electronic calculator, Modell 370, Hersteller Wang Laboratories, Inc., Tewksbury, Mass., USA) vorgenommen.

2.43 Arbeitsweise

Der Gang der Analyse war im einzelnen folgender:

Die Reagenzien für die Ansätze der Serumblindproben, Analysen und Reagenzienblindproben wurden in trockene Reaktionsgefäße eingegeben bzw. pipettiert. Die nachfolgende tabellarische Zusammenstellung soll dies verdeutlichen:

	Serum- blindprobe	Analyse	Reagenzien- blindprobe
Natriumascorbat	ca. 2 mg	ca. 2 mg	ca. 2 mg
Pufferlösung	200 μ l	—	—
Farbreagenz	—	200 μ l	200 μ l
bidest. Wasser	—	—	200 μ l
Serum	200 μ l	200 μ l	—

Tabelle 2

Für das Eingeben des Natriumascorbats wurde ein dem Reagenziensatz beiliegender Mikrospatel benutzt, dessen Spitze etwa 3 mg aufnimmt. Da ein Überschuß des Reduktionsmittels die Extinktion der Meßlösung nicht beeinträchtigt, genügte es, die Menge von 2 mg abzuschätzen. Das Serum war jeweils frisch zentrifugiert und vollkommen klar. Lipämische und hämolytische Seren beeinflussen die Extinktion erheblich und wurden daher verworfen.

Nach einem 30 Sekunden dauernden Mischvorgang im Rotationsmischer wurden die Reaktionsgefäße für 20 Minuten bei 37°C im Thermostaten inkubiert und danach auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die anschließende

Extinktionsmessung der Analysen (E_A), Reagenzienblindproben (E_R) und Serumblindproben (E_B) gegen dest. Wasser erfolgte in einer 10 mm Absaug-Mikroküvette bei Hg 546 nm. Aus den abgelesenen Extinktionen ließ sich der Eisengehalt des Serums wie folgt berechnen:

$$\text{Eisenkonzentration} = (E_A - E_R - E_B) \times 579 \mu\text{g}/100 \text{ ml Serum}$$

Der Berechnungsfaktor 579 wurde zur Eichung der Methode mit Hilfe einer der Merckotest-Packung "Eisen" zu diesem Zweck beigegebenen Eisenstandardlösung, deren Eisengehalt 1,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ beträgt, auf folgende Weise ermittelt (Tab. 3):

	Standardprobe	Reagenzienblindprobe
<i>Natriumascorbat</i>	ca. 2 mg	ca. 2 mg
<i>bidest. Wasser</i>	—	200 μl
<i>Farbreagenz</i>	200 μl	200 μl
<i>Eisenstandardlösung</i>	200 μl	—

Tabelle 3

Die Proben wurden im Rotationsmischer gemischt, 10 Min. stehen gelassen und anschließend die Extinktion der Standardprobe (E_S) und Reagenzienblindprobe (E_R) unter den beschriebenen Bedingungen gemessen. Aus den Extinktionen kann der Faktor folgendermaßen berechnet werden:

$$F = \frac{\text{Konzentration der Standardlösung } (\mu\text{g}/100 \text{ ml})}{\text{Extinktion}_{\text{Standard}} - \text{Extinktion}_{\text{Blindprobe}}} = \frac{100}{E_S - E_R}$$

Als Mittelwert aus 30 in dieser Weise durchgeführten Bestimmungen ergab sich der Faktor 579, der den Berechnungen der Scrumeisenkonzentrationen zugrunde gelegt wurde. Für Extinktionen, die bei 546 nm gemessen wurden, gilt der in einem schwermetallfreien Laboratorium des Herstellers

bestimmte Berechnungsfaktor 568, von dem der bei der Eichung ermittelte Faktor nicht mehr als $\pm 5\%$ abweichen sollte. Bei 579 beträgt die Abweichung $+ 1,94\%$. Damit war eine hohe Genauigkeit der Methode gewährleistet.

Die nahezu absolute Eisenfreiheit der verwendeten Reagenzien und Geräte ist unabdingbare Voraussetzung für jede quantitative Eisenbestimmung. Vor ihrer Verwendung wurden daher die Reaktionsgefäße, Pipettenspitzen und Küvetten für ein bis zwei Stunden in 1:2 verdünnte Salpetersäure gelegt, anschließend mit bidest. Wasser wiederholt gespült und im Wärmeschrank getrocknet. Die Aufbewahrung erfolgte in ebenso behandelten eisenfreien Glasgefäßen. Das aqua bidest. stammte aus einer Glasapparatur und wurde in Kunststoffbehältern aufbewahrt.

Als Kontrolle für eine Verunreinigung der Reagenzien und Geräte durch Fremdeisen diente

die in größeren Zeitabständen wiederholte Überprüfung des Berechnungsfaktor, die regelmäßig übereinstimmende Werte ergab,

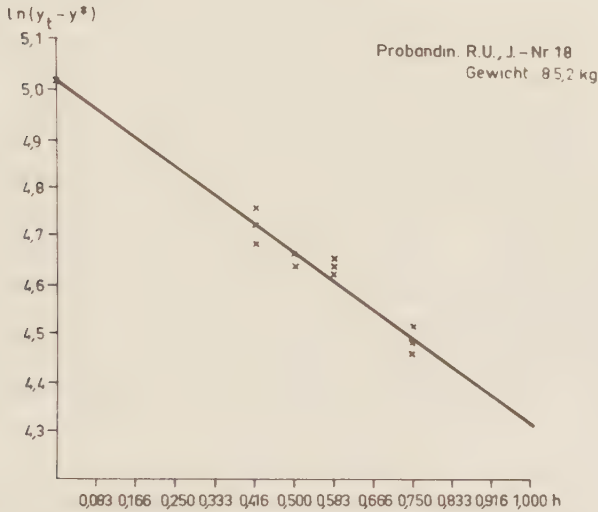
die gegen dest. Wasser gemessene Extinktion der Reagenzienblindprobe, die im Mittel bei 0,015 lag und

das Mitführen eines industriellen Kontrollserums mit standardisiertem Eisengehalt (Lab. - Trol., Dade Reagents Inc., Miami, Florida, USA).

Stiegen die Extinktionen der Reagenzienblindproben auf Werte über 0,020 an oder ergaben sich bei der Eisenbestimmung des Kontrollserums Abweichungen vom Sollwert von $\pm 8,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ wurde der Reagenziensatz verworfen und die Gefäße und Pipettenspitzen nochmals einer Behandlung mit Salpetersäure unterzogen.

Die Eisenbestimmungen erfolgten mit dreifachem Analysen- und doppeltem Serumblindproben-Ansatz. Für die Berechnung der Serumeisenkonzentrationen mit Hilfe der oben erwähnten Gleichung wurde der Mittelwert aus den Extinktionen der beiden Serumblindproben gebildet und die drei je Blutabnahme erhaltenen Werte als natürlicher Logarithmus in ein Koordinatensystem gegen die Zeit eingetragen. Die folgende Abbildung soll ein

Versuchsprotokoll mit regressionsanalytisch ermittelter Eliminationsgeraden wiedergeben und die Berechnungen der Stoffwechselstandardgrößen veranschaulichen:



				Dosis = 70 µg/kg = 5,9 mg
Nr.	t (h)	µg %	ln (y _t - y*)	
	y*	50	—	y* = x 52 µg%
		52	—	y° - y* = 151 µg%
		55	—	
1	0,416	162	4,691 347	t _{halb} = 1,00 h
		166	4,727 387	k ₂ = 0,69 h ⁻¹
		170	4,762 173	V _v = 46,58 ml/kg
2	0,500	160	4,672 828	Pl = 24,69 µg/kg
		160	4,672 828	Tf = 17,08 µg/kg/h
		157	4,644 390	Cl _{tot} = 275 l·h ⁻¹
3	0,583	155	4,624 972	
		156	4,634 728	
		157	4,644 390	
4	0,750	140	4,465 908	
		142	4,488 636	
		145	4,521 788	

Abb. 1: Versuchsprotokoll einer intravenösen Eisenbelastung mit Meßwerten, regressionsanalytisch ermittelter Eliminationsgeraden und errechneten Stoffwechselstandardgrößen.

2.5 Die Blutentnahme

Die Blutentnahmen wurden vorwiegend aus der vena mediana cubiti und nur gelegentlich aus einer Unterarm- oder Handrückenvene vorgenommen. Um die Probandinnen nicht durch wiederholte Einstiche zu belästigen, erfolgten die Entnahmen mit Hilfe einer Braunüle (B. Braun, Melsungen), die während der Versuchsdauer liegen blieb. Dadurch war es außerdem möglich, die Blutentnahmen ungestört und zeitlich genau durchzuführen. Als Verschuß für die Braunüle diente eine mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Injektionsspritze, mit deren Hilfe die Kanüle durchspült und eine Thrombosierung ihres Lumens verhindert werden konnte. Die ersten 5 ml Venenblut wurden vor jeder Entnahme verworfen, um eine Verunreinigung durch Fremdeisen zu vermeiden. Das Blut wurde direkt in eisenfreien Reaktionsgefäßen aufgefangen und eine Stunde nach der Abnahme bei 16000 U/min. 60 Sekunden lang in der Mikrozentrifuge zentrifugiert.

3. ERGEBNISSE

3.1 Vorbemerkung

Aus den in der Tab. 4 zusammengefaßten Untersuchungsergebnissen bei 24 Schwangeren ist ersichtlich, daß bei zwei Probandinnen (Nr. 13 und 17) die Bestimmung der Serumeisenkonzentration extrem hohe Werte ($163 \mu\text{g}\%$ und $205 \mu\text{g}\%$) ergab. Diese beiden Extremwerte wurden aufgrund ihrer eigenen Merkmale überprüft. Dabei ergab sich, daß die Abweichungen signifikant waren. Das bedeutet, daß die beiden Werte eliminiert werden dürfen, weil sie bei der kleinen Stichprobe zu einer erheblichen Verfälschung des Mittelwertes führen. Da die Werte für die Serumeisenkonzentrationen (y^*) - wie der Darstellung der Methodik und dem dort abgebildeten Versuchsprotokoll (Abb. 1) zu entnehmen ist - in die Berechnung der Daten für Verteilungsvolumen, Pool, Transfer und Clearance totalis eingehen, zeigen deren Mittelwerte bei Berücksichtigung der genannten Extreme ebenfalls eine statistisch signifikante Abweichung. Die beiden Probandinnen wurden daher aus dem Gesamtkollektiv gestrichen. Die nachfolgende Besprechung der Ergebnisse bezieht sich also auf 22 Probandinnen des Schwangeren-Kollektivs.

3.2 Hämoglobin- und Serumeisenkonzentration

Bei den 22 in der 26. bis 38. Schwangerschaftswoche befindlichen Probandinnen und den elf Patientinnen der Kontrollgruppe wurden vor Beginn der Belastungsversuche die Hämoglobin- und Serumeisenkonzentrationen bestimmt.

Nr	Alter	Schw- Woche	Gewicht	Dosis	Hb	Serum- Eisen	t _{1/2}	k ₂	Verteilungs- Volumen (V _d)	Pool (Pl)	Transfer (Tr)	Clearance totalis (Cl _{tot})
	Jahre		kg	mg	g%	µg%	h	h ⁻¹	ml/kg	µg/kg	µg/kg/h	l · h ⁻¹
1	32	35	77,0	5,4	84	55	2,37	0,29	72,31	39,77	11,63	1,63
2	25	32	57,8	4,0	102	53	1,47	0,47	83,48	44,25	20,92	2,28
3	33	26	74,5	5,2	95	93	1,56	0,45	79,05	73,52	32,75	2,62
4	17	33	59,0	4,2	102	101	2,11	0,33	59,47	60,07	19,76	1,15
5	30	38	77,7	5,4	107	61	2,56	0,27	45,37	27,68	7,49	0,95
6	30	38	65,0	4,5	93	58	2,99	0,23	52,74	30,59	7,09	0,81
7	21	32	90,7	6,3	102	32	2,16	0,32	33,44	10,70	3,44	0,98
8	35	37	76,2	5,3	91	73	1,43	0,49	85,41	62,35	30,30	3,16
9	28	34	56,2	3,9	108	65	2,24	0,31	47,90	31,14	9,64	0,83
10	30	27	80,0	5,6	104	80	3,23	0,21	53,10	42,48	9,12	0,91
11	22	29	59,4	4,2	100	105	2,93	0,24	71,51	59,47	14,07	0,80
12	18	35	75,0	5,2	98	55	2,80	0,25	42,85	23,57	5,83	0,80
13	30	28	63,8	4,5	90	163	0,87	0,90	77,99	127,11	101,83	3,99
14	29	33	78,0	5,4	107	89	2,17	0,32	51,48	45,82	14,65	1,28
15	41	35	88,0	6,3	94	52	1,87	0,37	72,38	44,88	15,60	2,36
16	34	31	50,8	3,5	89	86	1,00	0,69	89,00	76,55	52,80	3,12
17	28	32	79,5	5,6	110	205	1,59	0,44	70,22	143,95	52,75	2,43
18	26	28	85,2	6,0	106	52	1,00	0,69	46,58	24,69	17,08	2,75
19	25	27	65,0	4,5	100	35	3,03	0,23	61,79	21,63	4,95	0,92
20	22	35	57,0	4,0	100	113	1,37	0,51	55,89	63,16	32,04	1,62
21	18	28	75,0	5,2	98	51	0,92	0,75	44,00	22,44	16,90	2,48
22	23	28	55,0	4,5	102	89	3,48	0,20	66,77	59,43	11,84	0,86
23	32	33	63,0	4,4	104	69	0,71	0,98	73,81	50,93	49,98	4,55
24	22	33	74,0	5,2	100	99	3,03	0,23	59,72	59,13	13,53	1,01

Tabelle 4: Einzelergebnisse der bei 24 schwangeren Probandinnen durchgeführten intravenösen Eisenbelastungsversuche.

Wie aus Tab. 4 hervorgeht, lagen die Hämoglobinwerte im Schwangeren-Kollektiv - mit Ausnahme der Probandin Nr. 17 - sämtlich unter 11 g%. Folgt man der Einteilung nach HUBER und SCHLAGETTER (56) und GOELTNER (36), die die Schwangerschaftsanämien in leichte (Hämoglobinkonzentration bis 11 g%), mittelschwere (9 bis 10,9 g%) und schwere

unter 9 g $\%$) Formen unterteilen, dann wurden in diesem Kollektiv in 19 Fällen eine mittelschwere und dreimal eine schwere Anämie gefunden ($\bar{x}$ 9,90 g $\%$).

Die Serumeisenkonzentrationen zeigten ein weniger einheitliches Verhalten. Ihr Streubereich erstreckte sich von hyposiderämischen (32 μ g $\%$) bis zu Normalwerten (113 μ g $\%$). Wie jedoch nach zahlreichen Literaturangaben (4, 21, 49, 59, 71) erwartet werden konnte, wurde in mehr als der Hälfte der Fälle (13 von 22) ein Serumeisenspiegel angetroffen, der unter dem für Frauen außerhalb der Gravidität noch als normal geltenden unteren Grenzwert von 80 μ g $\%$ lag ($\bar{x}$ 71,64 μ g $\%$).

In der Kontrollgruppe (Tab. 5) wurden lediglich bei einer Probandin (Nr. 11) ein erniedrigter Blutfarbstoffgehalt und in zwei Fällen (Nr. 5 und 6) eine Hyposiderämie gefunden. Dementsprechend waren Hämoglobinkonzentration und Serumeisenspiegel signifikant von den im Schwangerenkollektiv ermittelten Ergebnisse unterschieden.

Nr	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis mg	Hb g%	Serum- Eisen μ g %	t _{1/2} h	k ₂ h ⁻¹	Verteilungs- Volumen (V _v) ml/kg	Pool (Pl) μ g/kg	Transfer (Tf) μ g/kg/h	Clearance totalis (Cl _{tot}) l·h ⁻¹
1	34	80	5,60	14,5	126	3,61	0,19	40,63	51,20	9,84	0,62
2	43	80	5,60	15,0	118	2,11	0,33	38,00	44,85	14,73	1,00
3	49	96	6,72	13,7	86	2,17	0,32	40,22	34,59	11,04	1,23
4	48	65	4,55	14,2	91	2,28	0,31	48,75	44,37	13,48	0,96
5	46	60	4,20	13,0	46	3,41	0,20	45,91	21,12	4,29	0,56
6	48	60	4,20	14,2	37	2,01	0,34	38,63	14,29	4,93	0,80
7	35	73	5,10	13,6	100	0,85	0,82	26,99	26,99	22,02	1,97
8	26	59	4,14	13,5	120	1,54	0,45	36,41	43,70	19,67	0,97
9	36	65	4,55	13,8	118	1,15	0,60	43,83	51,72	31,25	1,72
10	22	59	4,14	14,2	95	2,73	0,25	42,83	40,69	10,32	0,64
11	39	75	5,25	11,6	86	4,63	0,15	35,49	30,52	4,58	0,40

Tabelle 5: Einzelergebnisse der bei 11 nichtschwangeren Probandinnen (Kontrollgruppe) angestellten intravenösen Eisenbelastungsversuche.

3.3 Das Verhalten der Stoffwechselstandardgrößen des Serumeisens

Die biologischen Größen Eliminationshalbwertszeit, Eliminationskonstante, Verteilungsvolumen, leicht austauschbarer Pool, Transfer und Clearance totalis sind biokinetische Stoffwechselkonstanten, deren Werte für das einzelne Individuum Konstanz aufweisen, sofern sie unter den gleichen inneren und äußeren Voraussetzungen ermittelt werden und den gleichen Metaboliten betreffen. Kommt es zu einer Änderung der Bedingungen, unter denen die Stoffwechselgrößen bestimmt werden - beispielsweise durch eine organische Erkrankung, die den Serumspiegel der untersuchten Substanz in der einen oder anderen Richtung beeinflusst - dann darf eine Abweichung der kinetischen Daten von den empirisch ermittelten Normalwerten (Tab. 1) erwartet werden.

So ist damit zu rechnen, daß die Eliminationshalbwertszeit entsprechend ihrer Bedeutung als Maß aller eliminierenden Funktionen des Organismus verkürzt sein wird, wenn etwa der Bedarf des untersuchten Stoffes in einem Organ oder Organsystem erhöht ist. Sie wird verlängert sein, wenn die Elimination eine Störung in Richtung einer Verlangsamung erfährt. Gemäß ihrer mathematischen Definition als reziproker Wert der Eliminationshalbwertszeit wird die Eliminationskonstante notwendig immer ein gegensinniges Verhalten zeigen. Da Halbwertszeit und Eliminationskonstante sich nur in der Dimension unterscheiden, im übrigen jedoch den gleichen Aussagewert besitzen, wird im Folgenden die Eliminationshalbwertszeit als Parameter bevorzugt.

Der leicht austauschbare Pool ist als der Bestand im Verteilungsvolumen ausgewiesen. Er wird sich in Abhängigkeit von der Serumkonzentration und dem Verteilungsvolumen ändern.

Die Menge des im Fließgleichgewicht befindlichen Metaboliten, die dem Pool in der Zeiteinheit zufließt bzw. ihn im gleichen Zeitraum und in gleicher Größenordnung exponential verläßt, wird nach dem Vorschlag von DOST als Transfer bezeichnet. In dieser wichtigen Umsatzgröße drückt sich die Höhe des metabolischen Durchflusses aus. Sie ist damit ein Grad-

messer für die Stoffwechselaktivität.

Die Clearance totalis schließlich umfaßt als zeitabhängige Volumenclearance die Summe aller Eliminationsvorgänge.

3.31 Eliminationshalbwertszeit, leicht austauschbarer Pool und Transfer

Vergleicht man nun nach diesen Erläuterungen die in Tab. 6 zusammengestellten Mittelwerte der ferrokinetischen Daten mit den Mittelwerten für die Serumeisen- und Hämoglobinkonzentrationen in der Schwangerschaft, dann muß zunächst folgende Feststellung getroffen werden:

		Hb	Serum-Eisen	t_{halb}	k_2	Verteilungs-Volumen (Vv)	Pool(P)	Transfer (Tr)	Clearance ¹ totalis (Cl _{tot})
		g %	µg %	h	h ⁻¹	ml/kg	µg/kg	µg/kg/h	l·h ⁻¹
Gravide n = 22	$\bar{x}$	9,90	71,64	2,11	0,40	61,22	4,428	18,29	1,72
	s	0,70	22,72	0,84	0,21	15,45	18,45	13,53	1,04
Kontrollgruppe n = 11	$\bar{x}$	13,74	93,00	2,41	0,36	39,81	3,673	13,28	0,99
	s	0,89	29,27	1,12	0,20	5,98	12,28	8,33	0,49
Wilcoxon-Test (für zwei Stichproben)	signifikant ($2\alpha < 0,05$)	+	+	-	-	+	-	-	+

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Mittelwerte und statistischen Signifikanz der Hämoglobin- und Serumeisen-Konzentrationen und ferrokinetischen Daten des Schwangeren-Kollektivs und der Kontrollgruppe.

Die Stoffwechselstandardgrößen Eliminationshalbwertszeit, leicht austauschbarer Pool und Transfer sind von den in der Kontrollgruppe bestimmten Meßwerten statistisch nicht signifikant unterschieden. Dieses Ergebnis überrascht. Da einerseits bei allen 22 Probandinnen des Schwangeren-Kollektivs erniedrigte Hämoglobinkonzentrationen und in über der Hälfte der Fälle ein erniedrigter Serumeisenspiegel gefunden wurden und andererseits diese Werte bei den elf nichtschwangeren Probandinnen der Kontrollgruppe - von den erwähnten Ausnahmen abgesehen - sämtlich im Normalbereich lagen, konnte eine gegenüber der Kontrollgruppe gesteigerte Eisenstoffwechselaktivität erwartet werden, wie sie für Eisenmangelzustände charakteristisch

ist (70). Zwar ist in diesem Sinne die Eliminationshalbwertszeit bei den graviden Probandinnen im Mittel um 0,30 h verkürzt und der Transfer um durchschnittlich $5,01 \mu\text{g/kg/h}$ erhöht, jedoch haben sich diese Differenzen als statistisch nicht signifikant erwiesen. Wie aus Tab. 6 außerdem hervorgeht, liegen die Mittelwerte der Stoffwechselstandardgrößen im Normalbereich. Lediglich in der Kontrollgruppe ist der Mittelwert für den Transfer etwas erniedrigt.

Bei dem Versuch, dieses unbefriedigende Gesamtergebnis durch eine differenziertere Betrachtungsweise der einzelnen kinetischen Daten in Tab. 6 zu analysieren, fällt auf, daß sich aus dem Schwangeren-Kollektiv eine Gruppe hervorhebt, die hinsichtlich ihrer Stoffwechselaktivität offensichtlich eine Sonderstellung einnimmt. Diese Gruppe umfaßt die Probandinnen Nr. 3, 8, 16, 20 und 23. Transfer und Pool sind in diesen fünf Fällen ausnahmslos stark erhöht und erreichen im Fall Nr. 16 mit einem Transfer von $52,80 \mu\text{g/kg/h}$ und einem Pool von $76,55 \mu\text{g/kg}$ die höchsten gemessenen Werte. Die Eliminationshalbwertszeit ist verkürzt oder liegt an der unteren Grenze des Normalbereiches. Die Serumeisenkonzentration bewegt sich zwischen $69 \mu\text{g}\%$ und $113 \mu\text{g}\%$ und liegt so mit ihrem Niveau deutlich über dem für das Schwangeren-Kollektiv errechneten Mittelwert von $71,64 \mu\text{g}\%$. Diese Konstellation, die sich in der Kontrollgruppe so ausgeprägt lediglich bei der Probandin Nr. 9 findet, spricht für eine extrem gesteigerte Eisenstoffwechselaktivität bei erhöhten Eisenzufluß.

Bei den übrigen schwangeren Probandinnen lassen die ermittelten Standardgrößen weniger eindeutig stoffwechselkinetische Gemeinsamkeiten erkennen. Zwar ist nicht zu übersehen, daß bei mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle aufgrund einer deutlichen Erniedrigung des Transfer (bei 13 Probandinnen zwischen $3,44$ und $16,60 \mu\text{g/kg/h}$), einer durchschnittlichen Verlängerung der Elimination (bei 8 Probandinnen über $2,4$ h) und einem gleichzeitig niedrigen Serumeisenspiegel eine Verminderung der Eisenstoffwechselaktivität bei erniedrigtem Eisenzufluß vorliegt. Jedoch läßt die Streuung der gefundenen Werte eine weitergehende Differenzierung des Kollektivs nach Stoffwechselaktivitäten nicht zu. Dieser Situation mußte bei der statistischen Auswertung Rechnung getragen und dementsprechend ein verteilungsfreies Verfahren gewählt werden.

Die Dynamik des Eisenstoffwechsels im letzten Trimenon der Gravidität scheint nach den vorliegenden Ergebnissen zwischen relativ weit gesteckten Grenzen zu schwanken. Innerhalb dieses Bereiches treten offensichtlich zwei Formen der Eisenstoffwechselaktivität besonders hervor. Einmal fällt bei einer kleinen Gruppe von fünf Probandinnen eine deutlich gesteigerte Aktivität bei hohem Eisenzufluß auf. Der Transfer erfährt hier teilweise eine Erhöhung von über 100 % des außerhalb der Gravidität für Erwachsene geltenden Normalbereichs von 15-25 $\mu\text{g/kg/h}$. Zum anderen zeichnen sich über die Hälfte der schwangeren Probandinnen durch eine auffällige Verminderung der Stoffwechselaktivität bei niedrigem Eisenzufluß aus. Die Frage wird zu diskutieren sein, welcher Herkunft im einen Fall das zufließende Eisen ist und warum der schwangere Organismus im anderen Fall seiner Eisenmangelsituation nicht durch Erhöhung der Umsatzgeschwindigkeit zu begegnen versucht.

3.32 Verteilungsvolumen und Clearance totalis

Die im Schwangeren-Kollektiv für das Verteilungsvolumen und die Clearance totalis ermittelten Daten sind gegenüber den Werten, die in der Kontrollgruppe gefunden wurden, signifikant erhöht. Sie haben sich damit als die einzigen Stoffwechselstandardgrößen des Serumeisens erwiesen, für die in der Gravidität im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen eine statistisch gesicherte Abweichung festgestellt werden konnte.

Ein solches Verhalten des Verteilungsvolumens war unter den Bedingungen der Gestation zu erwarten. Die Tatsache, daß das Plasmavolumen in der Gravidität erheblich ansteigt, drückt sich in diesem Ergebnis aus. Von den zahlreichen Autoren, die sich zu dem Problem der schwangerschaftsbedingten Hydrämie geäußert haben, seien hier nur GOELTNER (35), De LEEUW (11) und BONOW (6) erwähnt. Sie beschreiben einen Anstieg des Plasmavolumens in der Gravidität von 25 % bis 40 % und ein Absinken des Hämatokrit auf Werte um 36 % bis 38 %. Die gleichzeitige signifikante Erhöhung der totalen Clearance erklärt sich aus ihrer mathematischen Definition. Als das Produkt aus Eliminationskonstante und Vertei-

lungsvolumen ($Cl_{tot} = k_2 \cdot Vv$) ist ihr Anstieg die notwendige Folge der Erhöhung des Verteilungsvolumens.

3.4 Schlußbemerkung

Die beschriebenen Veränderungen der Stoffwechselstandardgrößen des Serumeisens verteilen sich über den gesamten untersuchten Schwangerschaftszeitraum von der 26. bis 38. Woche. Ihre Zuordnung zu kürzeren Zeiträumen innerhalb des letzten Trimenons der Gravidität ist bei der relativ kleinen Zahl untersuchter Probandinnen nicht möglich. Die Beurteilung der dargelegten Untersuchungsergebnisse muß daher generell unter dem Vorbehalt der kleinen Stichprobe erfolgen.

4. DISKUSSION

4.1 Die Hämoglobinkonzentration in der Schwangerschaft nach dem Schrifttum und eigene Ergebnisse

Hämatologische Veränderungen in der Schwangerschaft weisen eine außerordentliche Variabilität ihrer morphologischen Erscheinungsformen auf. Von der häufigen Eisenmangel-Anämie bis zur seltenen aplastischen Anämie werden praktisch alle Anämieformen beobachtet, deren Vorkommen außerhalb der Gravidität bekannt ist (21, 36, 50, 55, 56, 57, 58, 59). Im Vordergrund des Interesses steht die normo- oder mikrozytäre hypochrome Eisenmangelanämie e graviditate, für die eine Reduktion des zirkulierenden Hämoglobins, eine Verminderung der Konzentration von Hämoglobin und Eisen im Serum, ein Anstieg der Eisenbindungskapazität, eine Abnahme des Depot-Eisens und eine Steigerung der Eisenabsorption aus dem Darmlumen charakteristisch ist. Die Diagnose einer Eisenmangelanämie kann also nicht allein aus dem Blutfarbstoffgehalt gestellt werden. Für die vorliegenden pharmakokinetischen Untersuchungen war jedoch die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration als Korrelationsgröße und Orientierungspunkt ausreichend.

Im Schrifttum gehen die Meinungen darüber, welche Hämoglobin-Konzentration in der Schwangerschaft noch als physiologisch anzusehen ist und von welchem Grenzwert ab der pathologische Bereich beginnt, weit auseinander. Während in neuerer Zeit BONOW (6), HOLLY (51), GOELTNER (35) und MENDRZYK (63) Hämoglobin-Werte zwischen 12,0 und 11,0 g% noch als normal ansehen, wollen im älteren Schrifttum ZILLIACUS (83) und LUND (61) die Grenze bei 10,3 bzw. 10,0 g% und ALBERS (1) sogar bei 9,6 g% (60 %) gezogen wissen. Auch die Morbidität der Schwangerschaftsanämie wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. So fanden GOELTNER (37) in 5,3 % und HALBRECHT (42) in 16,8 % der Fälle Hämoglobinkonzentrationen unter 10,0 g%/100 ml. DE LEEUW (11) bestätigt diese Differenzen und stellt fest, daß dabei nicht immer zu erklärende geographische Besonderheiten eine Rolle spielen.

Weitere Interpretationsmöglichkeiten für die Divergenz dieser Angaben und die unterschiedliche Einschätzung erniedrigter Hämoglobin-Werte in der Gravidität ergeben sich aus den verschiedenen sozialen Strukturen der untersuchten Kollektive und den - besonders im älteren Schrifttum - differierenden Ansichten über die Notwendigkeit prophylaktischer Eisengaben. Auch die individuellen und methodischen Fehler der heute noch häufig angewendeten Hämoglobin-Bestimmungen mit Hämometern (z. B. nach Sahli) drücken sich in diesen Zahlen aus. Immerhin lassen die erwähnten Angaben einen Anstieg der Blutfarbstoffwerte in den letzten Jahrzehnten erkennen. Daran ist die Intensivierung der Schwangeren-Vorsorge im Zusammenhang mit der sich zunehmend durchsetzenden Einsicht, daß die physiologischen Eisenverluste in der Schwangerschaft ersetzt werden müssen, sicherlich nicht unwesentlich beteiligt. So haben die Untersuchungen von VERLOOP (78) deutlich gemacht, daß nach Eisensubstitution über einen größeren Zeitraum die Hämoglobin-Werte in der Schwangerschaft um durchschnittlich 1,4 g/100 ml ansteigen, während bei nichtschwangeren Frauen durch diese Therapie im gleichen Zeitraum nur eine Zunahme von 0,47 g/100 ml erreicht werden konnte. Nach BENSTEAD (5) ist sogar bei einem relativ späten Therapiebeginn in der 32. Schwangerschaftswoche noch eine Normalisierung des Hämoglobin-Spiegels bis zur Entbindung möglich.

Eine zusätzliche Erschwerung der Beurteilung einer Schwangerschaftsanämie anhand von Hämoglobin-Bestimmungen stellt die Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens während der Gravidität dar. Dieser Volumenanstieg erreicht sein Maximum in der 36. Schwangerschaftswoche und bewegt sich nach Meinung zahlreicher Autoren (6, 11, 35, 36, 37, 38) zwischen 25 und 40 % des Ausgangsvolumens. Er unterliegt daher beträchtlichen individuellen Schwankungen. Die Vermehrung der korpuskulären Bestandteile bleibt hinter der Zunahme des Plasmavolumens zurück. Es resultiert eine oligozytämische Hypervolämie, die sich nach LUND (61) in einer Abnahme des Hämatokrit im Verlaufe der Schwangerschaft von 40 auf 33,2 % und des Hämoglobin von 12,5 auf 10,9 g% äußert.

Diese Befunde lassen erkennen, daß im letzten Trimenon der Gravidität Hämoglobin-Werte unter 11 g/100 ml in jedem Falle als pathologisch einzustufen sind (35). Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden im

Schwangeren-Kollektiv Hämoglobin-Konzentrationen gefunden, die sich - abgesehen von einer Ausnahme mit 11 g% - nach diesen Ausführungen alle im pathologischen Bereich bewegen. Im Gegensatz dazu finden sich in der Kontrollgruppe bei zehn von elf Probandinnen Hämoglobin-Werte über 13,0 g/100 ml. Dieser Unterschied hat sich als statistisch signifikant erwiesen (Tab. 6, Abb. 2). Er bleibt es auch, wenn man die drei niedrigsten Werte im Schwangeren-Kollektiv, die unter 9 g% liegen, unberücksichtigt läßt. Der Mittelwert steigt dann nur geringfügig von 9,90 g% auf 10,07 g% an.

Trotz der polyvalenten Abhängigkeit des Blutfarbstoffgehaltes von den verschiedensten endogenen und exogenen Parametern fand sich eine relativ einheitliche Erniedrigung der ermittelten Werte. Es stellt sich also die Frage nach der Ursache für diese Verminderung der Hämoglobin-Konzentrationen. Wie bereits erwähnt, wurden bei der Auswahl des Kollektivs nur solche Probandinnen berücksichtigt, bei denen - aus hier nicht näher zu erörternden Gründen - im Verlaufe der Gravidität noch keine Eisen-Substitution stattgefunden hatte. Wenn auch - wie schon betont wurde - für die Erkennung von Eisen-Mangel-Zuständen diagnostische Maßnahmen erforderlich sind, die über die Hämoglobin-Bestimmung hinausgehen, so liegt doch der Schluß nahe, daß bei den untersuchten schwangeren Probandinnen über längere Zeit bestehende Eisen-Mangel-Situationen zu einem Absinken des Blutfarbstoffgehaltes geführt haben. Im Einklang mit den oben geschilderten Untersuchungsergebnissen von VERLOOP erweist sich damit einmal mehr, wie hoch der Wert einer prophylaktischen Eisenverordnung in der zweiten Schwangerschaftshälfte einzuschätzen ist.

4.2 Das Verhalten der Serumeisenkonzentration in der Schwangerschaft nach dem Schrifttum und eigene Ergebnisse

An den Eisenstoffwechsel der Mutter werden in der Schwangerschaft beträchtliche Anforderungen gestellt. MISCHER (64) und SIMON (73) schätzen den zusätzlichen Eisenbedarf während des ganzen Gestationszeitraumes auf 1000 bis 1200 mg. Das entspricht etwa einer Menge von 20 bis 25 % des

gesamten Eisenbestandes des mütterlichen Organismus. Im Verlaufe der Schwangerschaft steigt der tägliche Eisenbedarf etwa parallel dem Wachstum des Foeten an und beträgt im Durchschnitt 3-4 mg (45, 64). Wenn man dem gegenüber stellt, daß das durchschnittliche Nahrungsangebot ungefähr 10 bis 30 mg Eisen pro Tag enthält (82), von denen etwa 10 bis 15 % absorbiert werden (27), dann errechnet sich daraus ein Eisendefizit, das im letzten Trimenon der Gravidität besonders zu Buche schlägt.

Nach MISCHEL wird die Eisenbilanz - normale Ausgangswerte bei Schwangerschaftsbeginn vorausgesetzt - erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte negativ, weil dann die Eisenaufnahme des Foeten größer wird als die Einsparung durch die ausbleibende Menstruation. Der Organismus greift dann auf die Ferritin- und Hämosiderin-Reserven des retikuloendothelialen Systems zurück, die Eisenspeicher werden allmählich entleert und die Eisenabsorption aus dem Darm wirkungsvoll erhöht (41, 44, 45). Gleichzeitig nimmt das eisenbindende Protein im Serum zu und die Serumeisenkonzentration sinkt ab (44). Diese bei Eisenmangelzuständen außerhalb der Gravidität seit langem bekannten Tatsachen fanden in neuerer Zeit durch die Untersuchungen von HEINRICH (44) auch für die Eisenstoffwechselsituation in der Spätschwangerschaft ihre Bestätigung. Durch die Unterteilung in prälatente, latente und manifeste Eisenmangelzustände wird der Grad der Eisenverarmung des Organismus definiert. Erst im latenten Stadium, bei dem sich nur noch Spuren von diffusem Eisen in den RES-Makrophagen des Knochenmarks nachweisen lassen, kommt es zu einem Absinken des Serumeisenspiegels (44).

Im Schrifttum gehen die Ansichten über die Definition einer schwangerschaftsbedingten Hyposiderämie und die Häufigkeit ihres Auftretens auseinander. Angesichts der Empfindlichkeit der Bestimmungsmethoden und der Abhängigkeit der Serumeisenkonzentration von der jeweiligen Situation des Eisenstoffwechsels und dem Stadium der Gravidität können Einheitlichkeit in der Beurteilung und Übereinstimmung der Werte auch kaum erwartet werden. So betrachtet GOLDECK (38) schon Werte unter 90 $\mu\text{g}\%$, die er bei 34 % seiner untersuchten Schwangeren in der zweiten Hälfte der Gravidität bestimmt hat, als erniedrigt, während HEINRICH (44) diese

Grenze erst bei 60 $\mu\text{g}\%$ ansetzt und so definierte hyposiderämische Werte bei 64 bis 72 % seiner Probandinnen im zweiten und dritten Trimenon ermittelte. Noch niedrigere Serumeisenkonzentrationen fanden ROSZKOWSKI, WOJCICKA und ZALESKA (71) bei 486 Frauen in der 38. bis 41. Schwangerschaftswoche. Die Autoren registrierten mit einer Häufigkeit von 57 % Werte zwischen 51 und 59 $\mu\text{g}\%$ und bei den übrigen Frauen sogar unter 50 $\mu\text{g}\%$.

Entsprechend groß ist auch der in der Literatur angegebene Streubereich. HEILMEYER und PLÖTNER (46) haben schon 1937 Serum-Eisenwerte bei Schwangeren zwischen 32 und 190 $\mu\text{g}\%$ gefunden. In neuerer Zeit ermittelte HEJDUK (47) bei 108 graviden Patientinnen Serumeisenkonzentrationen zwischen 45 und 130 $\mu\text{g}\%$. Für seine 40 Probandinnen im dritten Trimenon errechnete der Autor einen Mittelwert von 71,0 $\mu\text{g}\%$, dem er einen durchschnittlichen Serumeisenspiegel von 90 $\mu\text{g}\%$ bei Frauen außerhalb der Gravidität gegenüberstellt. Die eigenen Ergebnisse kommen diesen Angaben sehr nahe: Während im Schwangeren-Kollektiv die Serumeisenkonzentrationen zwischen 32 und 113 $\mu\text{g}\%$ (Tab. 4) schwanken, wurde für diese Gruppe ein Mittelwert von 71,64 $\mu\text{g}\%$ und für die nicht schwangeren Probandinnen von 93 $\mu\text{g}\%$ errechnet (Tab. 6). Der relativ große Umfang des Streubereiches erklärt sich aus der Größe des untersuchten Schwangerschaftszeitraumes, der die 26. bis 38. Woche umfaßt. Die oben erwähnten Ergebnisse von ROSZKOWSKI und Mitarbeitern zeigen, daß die Serumeisenkonzentrationen umso weniger streuen, je enger der untersuchte Schwangerschafts-Zeitraum begrenzt wird und je weiter die Schwangerschaft fortgeschritten ist.

Zur Veranschaulichung wurden die Ergebnisse in der Abb. 2 in Form eines Säulendiagramms zusammenfassend dargestellt.

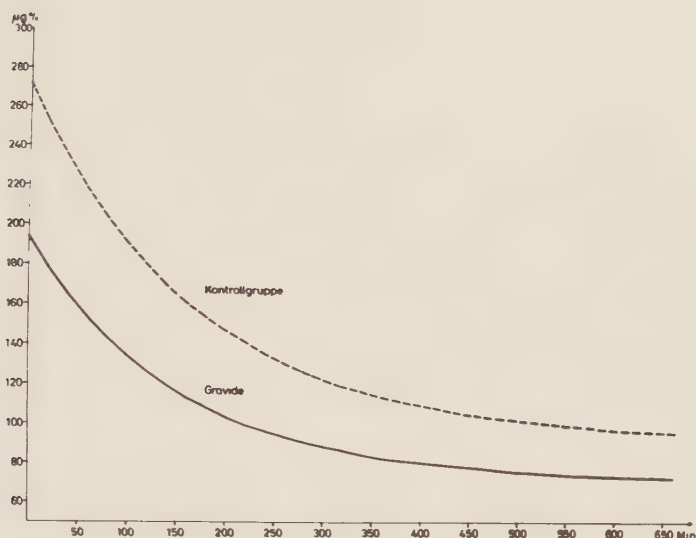


Abb. 3: $y = y^* + (y^0 - y^*) e^{-k_2 t}$ aus den Mittelwerten der Kontrollgruppe und denen in der Schwangerschaft berechnet.

4.3 Die Aktivität des Eisenstoffwechsels im untersuchten Schwangeren-Kollektiv

Im Schrifttum finden sich bisher keine Angaben über das Verhalten der Stoffwechselstandardgrößen des Eisens in der Gravidität. Obwohl sich zahlreiche Autoren mit der vielschichtigen Problematik des Eisenstoffwechsels in der Schwangerschaft befaßt haben, wurden intravenöse Belastungsversuche mit inaktivem Eisen nach dem DOST'schen Verfahren, die Aufschluß über ferrokinetische Zusammenhänge geben, bislang nicht

angestellt. Während die Mehrzahl der Untersucher um die Klärung von Bilanzfragen bemüht war (5, 7, 9, 10, 39, 53, 67, 68), haben andere Autoren mit der Erforschung von Rand- und Teilgebieten (48, 60, 66, 73, 75, 76) zu unserem umfangreichen Wissen um die Besonderheiten des Eisenstoffwechsels in der Schwangerschaft beigetragen.

So ist seit langer Zeit bekannt, daß die totale Eisenbindungskapazität im Verlaufe der Gravidität ständig zunimmt (3, 7, 9, 24, 66) und im zehnten Lunarmonat mit $446 \pm 13 \mu\text{g}\%$ fast doppelt so hoch ist wie bei nichtschwangeren Frauen (VAHLQUIST, 77). Durch die Untersuchungen von HAHN (41) und HEINRICH (44) wurde ferner bestätigt, daß die für Eisenmangelzustände charakteristische signifikante Erhöhung der intestinalen Eisenabsorption für die Gravidität in besonderem Maße zutrifft und umso höhere Werte erreicht, je weiter sich die Eisenstoffwechselsituation gegen Ende der Schwangerschaft einem manifesten Eisenmangelzustand nähert. EVERS (22) hat diesen Zustand bei 95 % der von ihm untersuchten Frauen am Ende der Gravidität nachweisen können. Diese Fakten beweisen, daß der schwangere Organismus in seinem Bestreben, die negative Eisenbilanz nach Möglichkeit auszugleichen, eine Reihe durchaus sinnvoller kompensatorischer Mechanismen in Gang setzt. In einem auffälligen Gegensatz hierzu scheint die verminderte Eisenstoffwechselaktivität zu stehen, die bei über der Hälfte der schwangeren Probandinnen gefunden wurde. Die oben erläuterte Tendenz zu Gegenregulationen ließ eher erwarten, daß der mütterliche Organismus dem Eisenmangel mit einer Steigerung der Stoffwechselaktivität zu begegnen versucht und die geringe Menge an verfügbarem Eisen schneller umsetzt, wie das etwa RIND, GLADTKE und DOST (70) für die dritte Phase des Eisenstoffwechsels im Säuglingsalter nachgewiesen haben. Ein so deutlich erniedrigter Transfer läßt sich nur durch geringen Bedarf oder verminderten Zufluß erklären. Nach den Mitteilungen im Schrifttum über die gegen Ende der Schwangerschaft noch vorhandenen geringen Mengen an Speichereisen, den in diesem Kollektiv ermittelten niedrigen Hämoglobin- und Serumeisenkonzentrationen und nach der Auswahl der Probandinnen, bei denen in dieser Schwangerschaft noch keine Eisentherapie stattgefunden hatte, kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß es sich in mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle um eine

verminderte Aktivität des Eisenstoffwechsels bei vermindertem Eisenzufluß handelt.

Danach bleibt immer noch die Frage offen, warum sich der metabolische Durchfluß auf ein so niedriges Niveau eingestellt hat. Hier liefern Untersuchungen über den Folsäure-Haushalt in der Schwangerschaft eine Interpretationsmöglichkeit. Während seit längerer Zeit bekannt ist, daß etwa zwei Drittel aller Schwangeren an einem mehr oder weniger ausgeprägten Folsäure-Mangel leiden (21), wurde dies in jüngster Vergangenheit von BENJAMIN (4), PRITCHARD (69) und CASTRÉN und Mitarbeitern (10) erneut bestätigt. Die Autoren weisen darauf hin, daß der Folsäure-Mangel in der Gravidität, der sich in erster Linie an Organen mit erhöhter Zellteilungsaktivität - wie dem Knochenmark - bemerkbar macht, eine ineffektive Erythropoese mit verminderter Erythrozyten-Produktion zur Folge hat. Unter diesem Aspekt erscheint eine Umsatzsteigerung des Eisenstoffwechsels wenig sinnvoll, wenn man annimmt, daß der Bedarf des Foeten auch bei herabgesetzter Eisenstoffwechselaktivität gedeckt ist.

Im Gegensatz dazu zeichnen sich im Gesamtkollektiv fünf Probandinnen durch eine gesteigerte Eisenstoffwechselaktivität bei hohem Eisenzufluß aus (Tab. 4). In dieser Gruppe sind Transfer und Pool recht einheitlich und teilweise sogar extrem erhöht. Nach den vorausgegangenen Erörterungen drängt sich die Frage nach der Herkunft dieses Eisens auf. Eine exogene Eisenzufuhr ist zwar aufgrund der Versuchsbedingungen weitgehend auszuschließen. Jedoch muß eingeräumt werden, daß die bei den ambulant untersuchten Probandinnen etwa zehn bis vierzehn Stunden zurückliegende Nahrungsaufnahme anamnestisch ermittelt wurde und daher unter entsprechendem Vorbehalt zur Kenntnis zu nehmen ist. Für die endogene Herkunft des Eisens stehen drei Quellen zur Diskussion: Foet, mütterliche Erythrozyten und Speicherreste aus dem RES. Über den Eisen-austausch zwischen mütterlichem und fetalem Organismus ist bekannt, daß der Eisen-Transport zum Kind entgegen einem Konzentrationsgefälle erfolgt (64). Ein umgekehrter feto-maternaler Eisenstrom wurde bei einer ungestörten Gravidität bisher nicht beschrieben. Nach neueren Untersuchungsergebnissen scheiden vermehrt zerfallende mütterliche Erythrozyten als Eisenquelle ebenfalls aus. Die bisherige Annahme, daß die erhöhten

Anforderungen der Gestation auch einen schnelleren Verbrauch der roten Blutkörperchen zur Folge haben, scheinen durch die Untersuchungen von SCHWARZ (74) widerlegt worden zu sein, der eine Lebensdauer der Erythrozyten in der Gravidität von 120 Tagen ermittelt hat. Damit gewinnt folgende Hypothese an Wahrscheinlichkeit: Die im RES im letzten Trimenon noch vorhandenen Reste von Depoteisen werden in diesem Teilkollektiv mobilisiert und beschleunigt umgesetzt. Eine Steigerung des metabolischen Durchflusses ist aber nur dann sinnvoll, wenn dem erhöhten Eisenstrom eine ausreichende Verwertungsmöglichkeit gegenüber steht. Diese Voraussetzung wäre erfüllt, wenn man annimmt, daß in den zur Diskussion stehenden fünf Fällen der Nukleinsäure-Aufbau und damit die Blutbildung aufgrund einer stattgehabten Folsäure-Zufuhr oder eines nicht bestehenden Folsäure-Mangels ungestört verlaufen. Die erhöhte Eisenstoffwechselaktivität würde dann der gesteigerten und - vielleicht auch nur vorübergehend - suffizienten mütterlichen Erythropoese Rechnung tragen.

Betrachtet man jedoch die stoffwechselkinetische Gesamtsituation von der foetalen Seite her, dann muß folgendes in Erwägung gezogen werden: Der möglicherweise über längere Zeitabschnitte in der Gravidität erniedrigte Transfer wird gelegentlich unter Mobilisation noch vorhandener Eisenreserven von "Umsatzspitzen" durchbrochen, die etwa dann auftreten, wenn der Eisenbedarf des Foeten infolge eines Wachstumsschubes gesteigert ist.

Zum Abschluß soll nochmals betont werden, daß die Interpretation der in der vorliegenden Untersuchung ermittelten ferrokinetischen Besonderheiten in der Gravidität aufgrund fehlender Vergleichsmöglichkeiten hypothetischer Natur ist und daß die kleine Zahl der Probandinnen hinsichtlich der Verteilung nur einen Anhalt geben kann.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Über den Eisenstoffwechsel in der Gravidität liegt im Schrifttum eine Vielzahl von Mitteilungen vor. Obwohl in den letzten 40 Jahren zahlreiche Untersuchungen unter den verschiedensten Fragestellungen wertvolle Ergebnisse gezeitigt haben, finden sich in der Literatur bisher keine Angaben über das Verhalten der Stoffwechselstandardgrößen des Serumeisens in der Schwangerschaft. Es war daher Aufgabe und Ziel der vorliegenden Untersuchung, durch intravenöse Belastungsversuche mit inaktivem Eisen die Stoffwechselgrößen (Eliminationshalbwertszeit, Eliminationskonstante, Verteilungsvolumen, Pool, Transfer und Clearance totalis) experimentell zu ermitteln, um mit ihrer Hilfe Aufschluß über die Höhe des Eisenumsatzes in der Gravidität zu gewinnen.

Aus dem Krankengut der Universitäts-Frauenklinik in Gießen wurden für diese Versuche 24 klinisch gesunde Probandinnen mit intakter Gravidität ausgewählt. Der untersuchte Schwangerschaftszeitraum umfaßt die 26. bis 38. Woche. Aufgrund statistisch signifikanter Abweichungen der Serumeisenkonzentrationen blieben die Ergebnisse zweier Versuchspersonen unberücksichtigt. Um Vergleiche zwischen den Eisenstoffwechselsituationen während und außerhalb der Schwangerschaft ziehen zu können, wurden ferrokinetische Untersuchungen außerdem bei elf nichtschwangeren Probandinnen mit normaler Menstruations-Anamnese und stabilem Zyklus angestellt. Die im Schwangeren-Kollektiv gefundenen Hämoglobin- ($\bar{x}$ 9,90 g%) und Serumeisenkonzentrationen ($\bar{x}$ 71,64 μ g%) waren erwartungsgemäß überwiegend erniedrigt und unterschieden sich signifikant von den Werten der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis entspricht in Übereinstimmung mit zahlreichen Literatur-Angaben der Zunahme manifester Eisenmangelzustände im letzten Trimenon der Gravidität. Bei den Stoffwechselstandardgrößen konnte ein Unterschied zur Kontrollgruppe nur für das Verteilungsvolumen und die Clearance totalis statistisch gesichert werden. Die Erhöhung der ermittelten Werte erklärt sich aus der schwangerschaftsbedingten oligozytämischen Hypervolämie. Dagegen waren die Abweichungen der ferrokinetischen Daten, die für Eliminationshalbwertszeit, Eliminationskonstante, Pool und Transfer errechnet wurden, nicht signifikant.

Darüber hinaus fielen im Schwangeren-Kollektiv zwei Formen der Eisenstoffwechselaktivität besonders auf, die sich durch entgegengesetzte Merkmale auszeichneten. Während die Mehrzahl der Probandinnen eine Verminderung der Stoffwechselaktivität bei niedrigen Eisenzufluß aufzuweisen hatte, war bei fünf Schwangeren eine gesteigerte Aktivität mit hohem Eisenzufluß zu verzeichnen. Es werden mütterliche und foetale Ursachen diskutiert und die Möglichkeit in Erwägung gezogen, daß ein Folsäure-Mangel, mit dem nach Angaben im Schrifttum bei zwei Drittel der Schwangeren zu rechnen ist, die Dynamik des Eisenstoffwechsels im letzten Trimenon der Gravidität beeinflußt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ALBERS, H.
Eisen bei Mutter und Kind
Georg Thieme-Verlag, Leipzig, 1941
- 2 ARINKIN, M. J.
Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks
Folia haemat. (Lpz.) 38, 233 (1929)
- 3 BAINTON, D. F. und C. A. FINCH
The diagnosis of iron deficiency anaemia
Amer. J. Med. 37, 62 (1964)
- 4 BENJAMIN, F., F. A. BASSEN und L. M. MEYER
Serum levels of folic acid, vitamin B₁₂
and iron in anemia of pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 310 (1966)
- 5 BENSTEAD, N. und G. W. THEOBALD
Iron and the physiological anemia of pregnancy
Brit. Med. J. 1, 407 (1952)
- 6 BONOW, A. und D. GERL
Das Hämoglobin in der Schwangerschaft
Zbl. Gynäk. 87, 113 (1965)
- 7 BRATTENBERG, H. und E. GISINGER
Eisenmangel in der Schwangerschaft
Wien. klin. Wschr. 72, 786 (1960)
- 8 BÜTTNER, H.
Mikroliteranalysen
Dtsch. med. Wschr. 88, 910 (1963)
- 9 CALAPÀ, F.
Sul comportamento del ricambio marziale nei vari periodi
della gravidanza normale in travaglio di parto
Monit. ostet. - ginec. 32, 85 (1961)

- 10 CASTRÉN, O., A. LEVANTO und T. MARKANEN
On the anaemia of pregnancy. Some aspects on iron and folate deficiency
Acta obstet. gynec. scand. 45, Suppl. 9, 97 (1966)
- 11 De LEEUW, N.K.M., L. LOWENSTEIN und Y.-S. HSIEH
Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy
Medicine (Baltimore) 45, 291 (1966)
- 12 DOST, F.H.
Grundlagen der Pharmakokinetik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
- 13 DOST, F.H.
Über ein einfaches statistisches Dosis-Umsatz-Gesetz
Klin. Wschr. 36, 655 (1958)
- 14 DOST, F.H.
Ein neues Verfahren zur Ermittlung des Umsatzes von Stoffen exogener und endogener Herkunft im Blut ohne Kenntnis der Distribution
Antibiot. and Chemother. 12, 149 (1964)
- 15 DOST, F.H.
Das pharmakokinetische Gesetz der korrespondierenden Flächen
Verh. 3. Internat. Kongreß Chemotherapie, Stuttgart 1963, p. 1707, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
- 16 DOST, F.H.
Stoffwechselkinetische Untersuchungen ohne Radio-Isotope
Dtsch. med. Wschr. 90, 1146 (1965)
- 17 DOST, F.H.
Ein Verfahren zur Ermittlung des absoluten Transportvermögens des Blutes im Fließgleichgewicht
Klin. Wschr. 40, 732 (1962)

- 18 DOST, F. H.
Turnover und Transfer
Acta paediat. 5, 161 (1964)
- 19 DOST, F. H.
Fließgleichgewichte im strömenden Blut
Dtsch. med. Wschr. 87, 1833 (1962)
- 20 DOST, F. H. und E. GLADTKE
Ein Verfahren zur Ermittlung der Bilanz einverleibter
Stoffe ohne Kenntnis der Ausscheidung
Z. klin. Chem. 1, 14 (1963)
- 21 DUBUIS, P. und M. E. LAVANCHY
Les anémies de grossesse
Gynaecologia (Basel) 147, 253 (1959)
- 22 EVERS, J. E. M.
Het voorkomen van ijzerdeficientie bij Nederlandse
zwangere vrouwen
Ned. T. Geneesk. 109, 2445 (1965)
- 23 FINKBEINER, H.
Extent of larvate sideropenia in the framework of studies
on pregnancy care
Arch. Gynäk. 195, 421 (1961)
- 24 FINTELMANN, V.
Laboratoriums-Methoden zur Diagnose des Eisenmangels
Dtsch. med. Wschr. 94, 1244 (1969)
- 25 FONTÈS, G. und L. THIVOLLE
Sur la constance de la teneur en fer rapportée à l'unité de
poids chez les foetus a terme d'une même portée
C. R. Soc. Biol. (Paris) 93, 687 (1925)
- 26 FRANCIS, H. H. and J. S. SCOTT
Folic-acid deficiency in pregnancy
Lancet (London) II, 1033 (1959)

- 27 GANZONI, A.M.
Die Therapie des Eisenmangels
Dtsch. med. Wschr. 94, 1246 (1969)
- 28 GLADTKE, E.
Pharmakokinetische Prüfung der Vollständigkeit der
Absorption nach Dost
Antibiot. and Chemother. 12, 159 (1964)
- 29 GLADTKE, E.
Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie
Ärztl. Lab. 10, 47 (1964)
- 30 GLADTKE, E.
Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie
Ärztl. Lab. 10, 16 (1964)
- 31 GLADTKE, E.
Was ist Pharmakokinetik
Med. Tribune, N. Y., Ausg. f. Dtschld. 46, 4 (1968)
- 32 GLADTKE, E., H. BÜTTNER und D. STAMM
Mikrolitermethoden in der klinischen Chemie
Z. klin. Chem. 3, 61 (1965)
- 33 GLADTKE, E., H. RIND und F.H. DOST
Die Bestimmung der Absorptionsrate nach dem Dostschen
Verfahren am Beispiel der intestinalen Eisenaufnahme
beim Kinde
Helv. paediat. Acta 6, 566 (1964)
- 34 GLADTKE, E. und A. SCHOLZ
Kinetische Untersuchungen mit radioaktivem (Fe^{59})- und
nichtaktivem (Fe^{56}) Eisen im Serum
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 390 (1964)
- 35 GOELTNER, E.
Blutvolumen und Haemoglobin in der Schwangerschaft
Gynaecologia 155, 203 (1963)

- 36 GOELTNER, E.
Ursachen und Behandlung der Schwangerschaftsanaemien
Med.Klin. 61, 1611 (1966)
- 37 GOELTNER, E.
Zur Frage der Anämie bei Schwangeren und Wöchnerinnen
Gynaecologia (Basel) 149, 224 (1960)
- 38 GOLDECK, H., D. REMY und H. LABHARD
Eisenmangel und Schwangerschaft
Dtsch.med.Wschr. 79, 211 (1954)
- 39 GOLDECK, H.
Die Diagnostik des Eisenmangels
Dtsch.med.Wschr. 91, 2343 (1966)
- 40 GUSSEROW, H. und B. NASSE
zitiert nach H. Huber und K. Schlagetter:
Anämien als besondere Form der Schwangerschaftstoxikose
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 10 (1960)
- 41 HAHN, P. F., E. L. CAROTHERS, W. J. DARBY, M. MARTIN,
C. W. SHEPPARD, O. R. CANNON, A. S. BEAM, M. P. DENESON,
J. C. PETERSON and G. S. McCLELLAN
Iron metabolism in human pregnancy as studied with
radioaktive isotope Fe⁵⁹
Amer.J. Obstet. Gynec. 61, 477 (1951)
- 42 HALBRECHT, J., J. RUBINSTEIN, R. MENACHÉ,
S. BITCHACHOU, R. BLUM et S. ISRAELI
Les aspects divers de l'anémie de la grossesse en général
et de "l'anémie physiologique" de la grossesse en particulier
Rev.franç.Gynec. 61, 565 (1966)
- 43 HEINRICH, H. C. und H. BARTELS
Bestimmungsmethoden und Normalbereiche der intestinalen
Eisenresorption beim Menschen
Klin. Wschr. 45, 553 (1967)

- 44 HEINRICH, H. C., H. BARTELS, B. HEINISCH, K. HAUSMANN,
R. KUSE, W. HUMKE und H. J. MAUSS
Intestinale ^{59}Fe -Resorption und prälater Eisenmangel
während der Gravidität des Menschen
Klin. Wschr. 46, 199 (1968)
- 45 HEINRICH, H. C., E. E. GABBE, B. MEINECKE und D. H. WHANG
Die empfindliche und präzise Bestimmung der intestinalen
Eisenresorption beim Menschen durch ^{59}Fe -Gesamtkörper-
retentions-Messung in einem 4π - Grossraum-Radioaktivitäts-
Detektor
Klin. Wschr. 44, 827 (1966)
- 46 HEILMEYER, L. u. K. PLÖTNER
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit
Fischer-Verlag, Jena (1937)
- 47 HEJDUK, J.
Untersuchungen über das Verhalten von Eisen und Kupfer im
Blutserum der Frauen in der Schwangerschaft, unter der
Geburt, im Wochenbett sowie bei Neugeborenen
Z. Geburtsh. Gynäk. 160, 187 (1963)
- 48 HEMMELER, G.
Nouvelles recherches sur le métabolisme du fer. Les
oscillations du fer sérique dans la journée.
Helv. med. Acta 11, 201 (1944)
- 49 HENDERSON, P. A.
Anemia of pregnancy
Obstet. and Gynec. 24, 752 (1964)
- 50 HOLLY, R. G.
Refractory anemias of pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 80, 946 (1960)
- 51 HOLLY, R. G.
Dynamics of iron metabolism in pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 93, 370 (1965)

- 52 HOLLY, R.G. und W.J. GRUND
Ferrodynamics during pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 77, 731 (1959)
- 53 HOSAIN, F.G., G. MARSAGLIA and C.A. FINCH
Blood ferrokinetics in normal man
J. clin. Invest. 46, 1 (1967)
- 54 HOSAIN, F.G. und C.A. FINCH
Ferrokinetics: a study of transport iron in plasma
J. Lab. clin. Med. 64, 905 (1964)
- 55 HUBER, H.
Die Schwangerschaftsanämien
Arch. Gynäk. 195, 319 (1960)
- 56 HUBER, H. und K. SCHLAGETTER
Die klinische Bedeutung der Schwangerschaftsanämien.
Ein Beitrag zur Diagnose und Therapie
Arch. Gynäk. 191, 617 (1959)
- 57 HUBER, H. und K. SCHLAGETTER
Ein Beitrag zur Einteilung und Differenzierung der
Schwangerschaftsanämien
Fortschr. Med. 75, 707 (1957)
- 58 HUBER, H. und K. SCHLAGETTER
Die megaloblastischen Schwangerschaftsanämien (mit bes.
Berücksichtigung der Schwangerschaftsperniciosa)
Internist (Berl.) 4, 148 (1963)
- 59 HUBER, H. und K. SCHLAGETTER
Anämien als besondere Form der Schwangerschaftstoxikose
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 10 (1960)
- 60 KEHRER, E.
Anämieformen in der Schwangerschaft
Zbl. Gynäk. 80, 129 (1958)

- 61 LUND, C. J.
Studies of the iron deficiency anemia of pregnancy, including plasma volume, total haemoglobin, erythrocyte protoporphyrin in treated and untreated normal and anemic patients
Amer. J. Obstet. Gynec. 62, 947 (1951)
- 62 MATTENHEIMER, H.
Mikromethoden für das klinisch-chemische und biochemische Laboratorium, 2. Aufl.
Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1966
- 63 MENDRZYK, H.
Über die Zusammenhänge von Schwangerschaftsanämien mit Geburtsdauer und Komplikationen der Geburts- und Nachgeburtsperiode
Geburtsh. u. Frauenheilk. 28, 642 (1968)
- 64 MISCHEL, W.
Der Eisenstoffwechsel der Frau in der Gravidität und der diaplacentare Eisenaustausch zwischen Mutter und Foet
Med. Welt 23, 1294 (1962)
- 65 NETH, R., K. H. SCHÄFER, D. GOSCHENHOFER und E. LAACK
Mikrochemische Eisen- und Kupferbestimmung in biologischem Material
Klin. Wschr. 41, 1089 (1963)
- 66 NIESERT, W.
Die Eisenbindungskapazität in der Schwangerschaft
Arch. Gynäk. 191, 291 (1958)
- 67 NIESERT, W. und A. BAUDACH
Serumeisen, Eisenbindungskapazität und Eisensättigung beim Neugeborenen
Zbl. Gynäk. 82, 897 (1960)
- 68 OETTGEN, H. F., W. KUHN und W. PRIBILLA
Isotopenuntersuchungen der Erythrokinetik bei Splenomegalie
Med. Welt 22, 1198 (1963)

- 69 PRITCHARD, J.A., D.E. SCOTT and P.J. WHALLEY
Folic acid requirements in pregnancy induced megaloblastic anemia
J. Amer. med. Ass. 208, 1163 (1969)
- 70 RIND, H., E. GLADTKE und F.H. DOST
Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel des Kindes ohne Anwendung radioaktiver Isotope
Dtsch. med. Wschr. 90, 1124 (1965)
- 71 ROSZKOWSKI, J., J. WOJCICKA und K. ZALESKA
Serum iron deficiency during the third trimester of pregnancy: maternal complications and fate of the neonate
Obstet. and Gynec. 28, 820 (1966)
- 72 ROTHE, K., K. BILEK und K. PISKAZECK
Das Harneisen in der normalen Spätschwangerschaft und bei Spättoxikosen
Arch. Gynäk. 194, 113 (1960)
- 73 SIMON, K.H.
Pathologie und Praxis des Eisenhaushaltes -
A. Die Eisenmangelkrankheit.
Med. Mschr. 16, 442 (1962)
- 74 SCHWARZ, R.
Das Verhalten des Kreislaufs in der normalen Schwangerschaft. Verlaufsbeobachtungen mittels physikalischer Kreislaufanalyse
Habilitationsschrift, Rostock, 1963
- 75 SPECK, B.
Die diurnale Schwankung des Serumeisens und der latenten Eisenbindungskapazität beim normalen Erwachsenen
Helv. med. Acta 47, 140 (1967)
- 76 STAMM, D.
Tagesschwankungen der Normalbereiche diagnostisch wichtiger Blutbestandteile
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 982 (1967)

- 77 VAHLQUIST, B.
Das Serumeisen
Acta paediat. (Uppsala), 28, Suppl. 5, 1 (1941)
- 78 VERLOOP, M. C. und C. C. BOS
Causes of the physiological anaemia of pregnancy
Acta haemat. (Basel) 22, 158 (1959)
- 79 WARBURG, O. und H. A. KREBS
Über locker gebundenes Kupfer und Eisen im Blutserum
Biochem. Z. 190, 143 (1927)
- 80 WATKINS, D. K. and E. B. BUTLER
A micro-method for the determination of serum iron and
total iron-binding capacity and its application in pregnancy
Clin. chim. Acta 13, 449 (1966)
- 81 WETZEL, U.
Untersuchungen über das Eisen im menschlichen Serum
Zschr. ges. exper. Med. 111, 320 (1942)
- 82 WORLD HEALTH ORGANIZATION
Study Group on Anemia
Publ. Hlth Pap. 10, (1958)
- 83 ZILLIACUS, H. und T. PUTKINEN
The effect of Anemia on the Duration of Labor
Gynaecologia (Basel) 134, 397 (1952)

Lebenslauf

Am 5.7.1934 wurde ich als erster Sohn des Chemikers Dr. Ing. Alfred Graf und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Merten, in Bitterfeld / Sachsen geboren. Nach dem Besuch der Volks- und Mittelschule in Aken / Elbe übersiedelte ich mit meiner Mutter und meinen drei Brüdern nach Gotha / Thür..

Dort besuchte ich das Gymnasium Ernestinum und die Oberschule. 1948 verstarb mein Vater in russischer Gefangenschaft. Im Jahre 1953 verlegten wir unseren Wohnsitz nach Darmstadt, wobei ich die DDR aus politischen Gründen auf dem Fluchtweg verlassen mußte. Am humanistischen darmstädter Ludwig Georgs-Gymnasium legte ich 1955 die Reifeprüfung ab.

1956 begann ich nach einjähriger Arbeit als Werkstudent das Medizin-Studium, welches ich aus wirtschaftlichen Gründen 1958 für zwei Semester unterbrechen mußte. Die vorklinischen Semester absolvierte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt / M. und an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen, wo ich 1960 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Das klinische Studium wurde 1964 in Frankfurt / M. mit der ärztlichen Prüfung beendet. - 1965 verstarb meine Mutter.

Nach Abschluß der Medizinal-Assistenten-Ausbildung an den Städtischen Krankenanstalten in Darmstadt erhielt ich im März 1966 die Bestallung als Arzt. Anschließend habe ich an der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Jüngenheim a.d.B. meine Facharzt-Weiterbildungszeit begonnen, die ich 1968 am Kreiskrankenhaus Gießen in Lich fortsetzte und im März 1970 nach einjähriger Tätigkeit an der Universitäts-Frauenklinik in Gießen beendete. Seitdem bin ich an der Fachabteilung des Kreiskrankenhauses Gießen in Lich als Oberarzt tätig. Die Anerkennung als Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe besitze ich seit Juni 1970.

Im Jahre 1963 heiratete ich Sigrid Graf, geb. Rosemann. Wir haben zwei Kinder im Alter von fünf und sieben Jahren.

